

ОБЗОРЫ

© СОКОЛОВА Т.М., 2020



Вирус гепатита С (*Flaviviridae: Hepacivirus: Hepacivirus C*): регуляция сигнальных реакций врождённого иммунитета

Соколова Т.М.

Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского, ФГБУ «Национальный центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия

Изучение регуляции сигнальных реакций врождённого иммунитета вирусом гепатита С (ВГС) поможет раскрыть причины перехода острой формы заболевания в хроническое течение. Рассмотрены молекулярные механизмы активации рибонуклеиновой кислотой ВГС рецепторов TLRs (Toll-like) и RLRs (RIG-like) врождённого иммунитета и процессов сигнальной трансдукции, приводящей к синтезу интерферона и воспалительных цитокинов. Подробно проанализированы ингибирующие эффекты неструктурных и структурных белков ВГС на сигнальные реакции иммунитета. Представленная информация является результатом анализа литературных данных, опубликованных в международных базах преимущественно за последние 5 лет. В заключение сигнальные рецепторы предлагаются как мишени для разработки новых противовирусных препаратов с иммунотерапевтической активностью.

Ключевые слова: вирус гепатита С; врождённый иммунитет; сигнальные реакции TLR- и RLR-рецепторов, продукция интерферона и воспалительных цитокинов.

Для цитирования: Соколова Т.М. Вирус гепатита С (*Flaviviridae: Hepacivirus: Hepacivirus C*): регуляция сигнальных реакций врождённого иммунитета. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(6): 307-316.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-1>

Для корреспонденции: Соколова Татьяна Михайловна, д-р биол. наук, акад. РАЕН, вед. науч. сотр. лаборатории клеточной инженерии, Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского, ФГБУ «Национальный центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва. E-mail: tmsokolovavir@mail.ru

Финансирование. Работа не имела целевого финансирования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Поступила 03.07.2020
Принята в печать 30.07.2020

Hepatitis C virus (*Flaviviridae: Hepacivirus: Hepacivirus C*): regulation of signaling reactions of innate immunity

Tatiana M. Sokolova

D.I. Ivanovsky Institute of Virology of National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia

Studying the regulation of signaling reactions of innate immunity by the hepatitis C virus (HCV) will help to reveal the causes of the transition of the acute form of the disease to a chronic course. The molecular mechanisms of activation by HCV RNA of innate immunity receptors TLR and RLR and signal transduction processes leading to the synthesis of IFN and inflammatory cytokines are considered. The inhibitory effects of non-structural and structural HCV proteins on immune signaling reactions are analyzed in detail. The information presented is the result of an analysis of literature data published in international databases mainly over the past 5 years. In conclusion, signaling receptors are proposed as targets for the development of new antiviral drugs with immunotherapeutic activity.

Keywords: hepatitis C virus; innate immunity; signaling reactions of TLR and RLR receptors, production of IFN and inflammatory cytokines.

For citation: Sokolova T.M. Hepatitis C virus (*Flaviviridae: Hepacivirus: Hepacivirus C*): regulation of signaling reactions of innate immunity. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2020; 65(6): 307-316. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-1>

For correspondence: Tatiana M. Sokolova, PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Cell Engineering, Academician of RANS, D.I. Ivanovsky Institute of Virology of National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia. E-mail: tmsokolovavir@mail.ru

Information about the authors:Sokolova T.M., <https://orcid.org/0000-0003-0957-4513>**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

Received 03 July 2020

Accepted 30 July 2020

Вирус гепатита С (ВГС), представитель рода *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae*, характеризуется высокой генетической изменчивостью и разнообразием генотипов. Известно 8 генотипов и 67 подтипов вируса с разным географическим распространением, кроме того, у инфицированных ВГС могут появляться новые варианты (квазивиды) [1, 2]. По данным ВОЗ, число инфицированных ВГС в мире на февраль 2020 г. составило порядка 71 млн [3]. Разработка нескольких вариантов профилактических вакцин пока не дала ожидаемых результатов [4]. Характерной особенностью развития ВГС-инфекции является переход острой формы заболевания в хроническое течение у 80% пациентов с риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Вирусная стратегия установления персистентной инфекции включает множество механизмов ускользания от реакций врождённого иммунитета [5–9]. Несмотря на заметный прогресс в знаниях, механизмы действия ВГС на врождённый иммунитет и клеточную регуляцию требуют дальнейшего изучения. Прежде всего это относится к сигнальным реакциям клеток на вирусные структуры с участием специальной группы рецепторов врождённого иммунитета.

Сегодня для лечения больных ВГС используют противовирусные препараты (АВП) прямого действия – ингибиторы белков вирусной репликации [10]. АВП эффективно удаляют вирус из организма больного, но из-за высокой стоимости не всем доступны. Поэтому для лечения ВГС продолжают применять препараты рекомбинантных α -интерферонов (ИФН- α), часто в сочетании с химиопрепаратом рибавирином [11]. Порядка 30–50% ВГС-носителей, чаще с генотипом 1b, проявляют резистентность к ИФН-терапии. Длительный приём АВП может вызывать нежелательные эффекты на состояние иммунной системы пациентов и активность иммунокомпетентных клеток, играющих важную роль в патогенезе ВГС [12, 13], в связи с этим поиск новых эффективных средств лечения ВГС продолжается. Для изучения действия вирусных структур на клеточные процессы используют чувствительные линии гепатоцитов, частично или полностью воспроизводящие вирусную репликацию (наиболее известные HepG2/miR-122 и Huh7,5) [14, 15]. Параллельно применяют метод сокультивирования ВГС-инфицированных гепатоцитов с макрофагами (Мф) и дендритными клетками (Дк). Такой подход расширяет возможности анализа действия ВГС на реакции врождённого и адаптивного иммунитета в тканях организма и раскрывает механизмы вирусной персистенции [6].

Сигнальные реакции врождённого иммунитета на ВГС

При контакте клеток с вирусами первоочередное значение имеют рецепторы врождённого иммунитета PRRs (pattern recognition receptors), которые узнают вирусные структуры и включают сигналы клеточной защиты [16, 17]. Наиболее изученными являются семейства TLRs (Toll-like) и RLRs (RIG-like), члены которых взаимодействуют с вирусными РНК. Серин-треониновая киназа PKR также взаимодействует с двуспиральной РНК (дсРНК) ВГС и регулирует сигнальный процесс [18, 19].

Сигнальные реакции вызывает проникающая в гепатоциты геномная РНК ВГС, которая является агонистом цитоплазматических хеликаз RIG1 и MDA5 и эндосомальных рецепторов TLR3 и TLR7 (рис. 1, А, В) [7, 8]. Ведущая роль в иммунном ответе, особенно на раннем сроке инфекции, принадлежит хеликазам RIG1 и MDA5 с участием регуляторной хеликазы LGP2 [20, 21]. Процессы взаимодействия РНК с хеликазами сопровождаются биохимическими и структурными изменениями: олигомеризацией ферментов, убиквитинацией каспазных доменов CARD1/2 и фосфорилированием. Хеликазы отличаются тропностью к дсРНК разной длины. MDA5 имеет более открытую конформацию и преимущественно взаимодействует с длинными дсРНК. RIG1 связывает короткие дсРНК и односпиральные РНК (осРНК) с 5'-ppp концами. В Huh7-гепатоцитах с полноценной ВГС-инфекцией преобладает активация хеликазы MDA5, а в гепатоцитах HepG2 с abortивной ВГС-инфекцией активируется хеликаза RIG-I. Сигналы хеликаз RIG1 и MDA5 передаются общему адаптору – митохондриальному белку MAVS (другие названия VISA, IPS1, Cardif) [22].

Особое значение в сигнальных реакциях RIG-хеликазы имеет белок STING (stimulator IFN-gamma), локализованный в эндоплазматическом ретикулуме (ER) [23]. Первоначально STING считали сенсором ДНК-структур, но в дальнейшем показано участие его в иммунном ответе на вирусные РНК, в том числе на РНК ВГС. Репликация РНК ВГС осуществляется в структурах мембранной сети (membranous web) ER с образованием (+) и (-) форм РНК, которые активируют взаимодействие STING с киназой TBK1 [24].

Наряду с цитоплазматическими хеликазами RIG1 и MDA5 в узнавании РНК ВГС участвуют эндосомальные рецепторы TLR3 и TLR7 [25]. Разные виды дсРНК, геномные и репликативные формы РНК, взаимодействуя с этими TLRs, вызывают структурные перестройки и димеризацию рецепторов [26]. Адапторами TLR3 и TLR7 являются белки TRIF (TIR-domain-containing adaptor protein IFN- β) и MyD88 (myeloid

differentiation factor 88) соответственно. Секретция из гепатоцитов репликативных форм вирусных РНК вызывает в соседних клетках состояние иммунной толерантности [27]. Транспорт вирусных РНК в составе экзосом в плазматоидные Дк, напротив, приводит к активации рецептора TLR7 и RIG-сигналов и, соответственно, продукции ИФН [28, 29].

Сигнальные каскады RIG1/MDA5-хеликаз и TLR3/TLR7-рецепторов в гепатоцитах имеют характерные профили, между которыми существуют перекрёсты с участием факторов TRAF3/6 и активированных киназ IKK, TBK, MKK, IRAK, TAK. Киназы фосфорилируют факторы транскрипции NFκB, IRF3 и IRF7, которые после транслокации в ядро клеток взаимодействуют с промоторами генов ИФН типа 1 (β и α) и ИФН типа 3 (λ) [5–8].

Синтезированные ИФН продолжают сигнальный процесс в тех же или соседних клетках, связываясь со специфическими рецепторами (рис. 1, С). Рецепторы

ИФН типов 1 и 3 отличаются составом (IFNAR1/R2 и IFNLR1/IL10R2 соответственно) и уровнем представленности в разных типах клеток, но внутриклеточные пути передачи сигналов у обоих типов ИФН похожи [30]. ИФН играют ключевую роль в антивирусном механизме врождённого иммунитета, так как индуцируют синтез белков и ферментов, подавляющих вирусную репликацию. Процесс взаимодействия ИФН типов 1 и 3 с рецепторами и образование комплексов с тирозиновыми киназами JAK1 и TYK2 регулируется белками-супрессорами USP18 и SOCS3. При активации JAK1 и TYK2 индуцируются факторы транскрипции STAT1/2 (signal transduction activator transcription), к ним присоединяется фактор IRF9, и формируется транскрипционный комплекс ISGF3 (IFN-stimulation genes factor), который транспортируется в ядро. ISGF3 активирует транскрипцию большой группы клеточных генов, имеющих в промоторах последовательность ISRE [31]. Среди ИФН-стимулированных генов (ISG) –

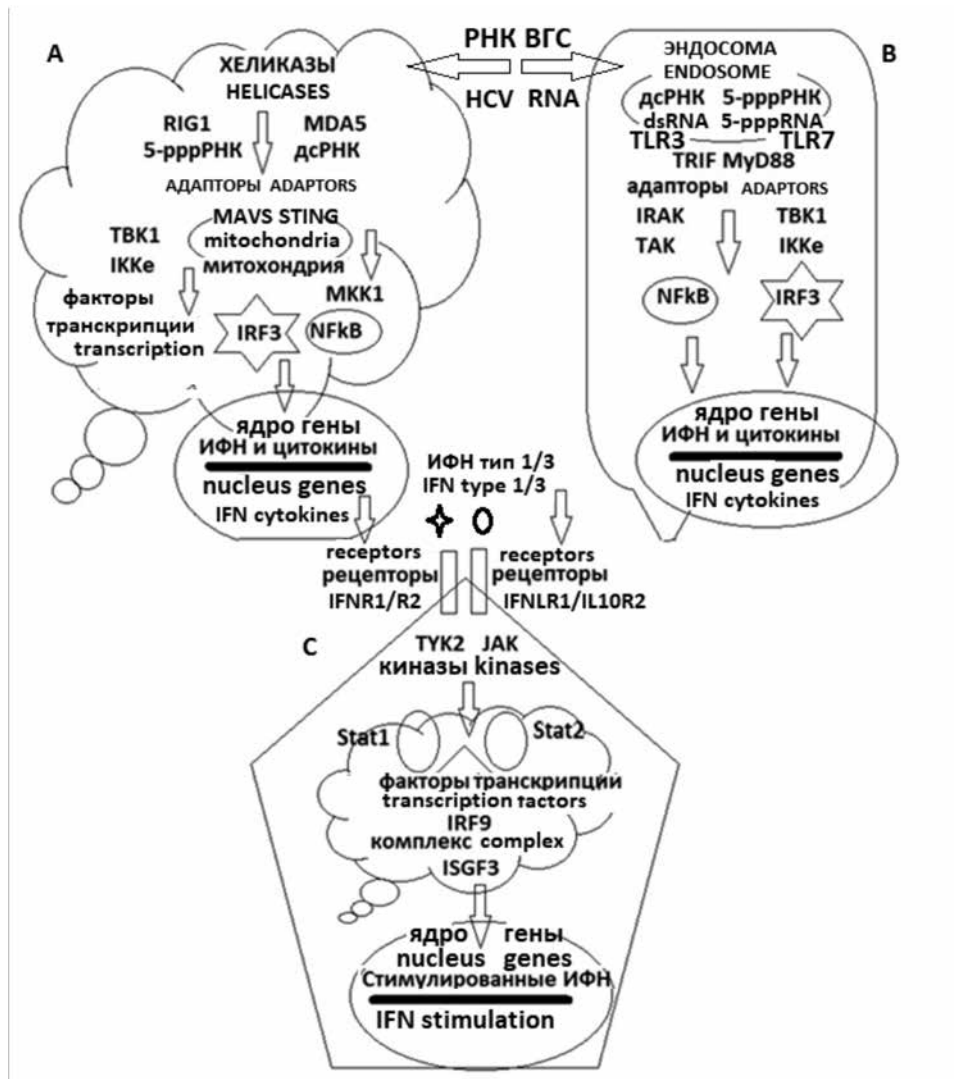


Рис. 1. (А, В, С). Сигнальные реакции врождённого иммунитета, индуцированные РНК ВГС и ИФН типов 1 и 3.

Fig. 1. (A, B, C). Signal reactions of innate immunity induced by HCV RNA and IFN type 1 and 3.

транскрипционные факторы IRF3 и IRF7, рецепторы врождённого иммунитета TLR3 и TLR7, хеликазы RIG1 и MDA5, противовирусные белки-ферменты GTPase (белки Mx), PKR (protein kinase dsRNA-dependent), OAS (2'-5'-oligoadenylatesynthetase), RNase-L. Таким образом, сигнальные реакции индукции и действия ИФН существуют в тесной взаимосвязи. Уровни продукции ИФН типа 3 в клетках печени значительно выше, чем ИФН типа 1. При терапевтическом применении рекомбинантные препараты ИФН-λ вызывают меньше побочных эффектов по сравнению с рекомбинантными ИФН-α. Показано, что лечебный эффект подтипа 3 ИФН-λ (IL28B) ассоциирован с генетическим полиморфизмом.

Структура РНК ВГС обладает выраженными ИФН-индуцирующими свойствами [32]. Геном ВГС представлен осРНК позитивной полярности длиной 9,7 kb, которая отличается от клеточных видов мРНК особым строением 5'- и 3'-концов и наличием нескольких уникальных регуляторных дсРНК-участков (рис. 2). На 5'-конце РНК ВГС нет «кэп»-структуры и, подобно многим вирусным РНК, содержится 5'-ppp. В 5'-нетранслируемом районе (5'UTR) находится сайт присоединения микроРНК122 (miR-122). МикроРНК защищает вирусный геном от действия клеточных фосфатаз и способствует вирусной репликации [33]. В 5'UTR локализован рибосомсвязывающий сайт IRES (internal ribosome entry site) с дсРНК-петлями, инициирующими трансляцию. Протяжённая открытая рамка считывания (ORF) структурных и неструктурных белков начинается старт-кодоном AUG. В генах структурных и неструктурных белков также имеются регуляторные участки дсРНК. На 3'-конце РНК ВГС расположен цис-действующий репликативный элемент (CRE), но отсутствует полиА-последовательность, характерная для клеточных мРНК. В хвостовом участке (3'X-tail) генома расположены дсРНК-сигналы репликации и консервативная протяжённая последовательность U/UC из 98 нуклеотидов, активатор RIG1-хеликазы [34].

Структура IRES активирует дсРНК-зависимую протеинкиназу (PKR), фосфорилирующую фактор инициации трансляции eIF2. PKR является одним из ферментов противовирусного действия ИФН, играющим важную роль в иммунном ответе и сигнальной регуляции процессов трансляции и транскрипции [35]. Выключение экспрессии PKR геном редактированием CRISPR/Cas9 усиливает вирусную репликацию. ДсРНК-участки РНК ВГС участвуют во взаимодействии PKR с вирусным белком NS5A. Когда это происходит вблизи участка IRES, трансляция вирусной РНК переключается на репликацию [36].

Геномная РНК транслируется в форме полипротеина, который затем расщепляется клеточными и вирусными протеазами на структурные белки Core, E1, E2 и p7 (виropорин) и неструктурные белки NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B (см. рис. 2). Белкам ВГС как регуляторам сигнальных реакций врождённого иммунитета в большей степени присущи ингибирующие свойства [5, 9, 37]. Иммунные реакции на липополисахарид (TLR4-лиганд) и синтетический комплекс polyUC (TLR3-лиганд) в Дк и лимфоцитах ВГС-инфицированных пациентов снижены. Нарушены сигнальные реакции TLR-адаптора MyD88, транскрипционного фактора NF-κB и синтез провоспалительных цитокинов IL-8, IL-6, TNF-α и NO. После взаимодействия TLR2 с Core-белком в гепатоцитах возникает состояние гомо- и кросс-толерантности [38]. Важно отметить, что TLR2 активируется только мономером Core-белка, поэтому внеклеточные вирусные частицы ускользают от иммунного распознавания. Толерантность инфицированных вирусом моноцитов может быть устранена обработкой ИФН-γ, эндотоксином и моноклональными антителами к TLR2 и TLR4.

Протеаза NS2 играет важную роль в сборке и почковании вирионов и активно участвует во взаимодействии с другими белками. NS2 подавляет фосфорилирование транскрипционного фактора IRF3, взаимодействуя с сигнальными киназами IKKε и TBK1 [39].

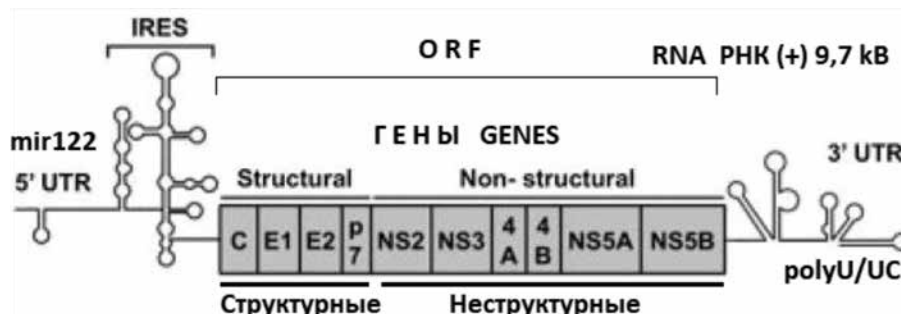


Рис 2. Геном ВГС и кодируемые белки.

РНК (+) кодирует 10 вирусных белков. Открытая рамка считывания (ORF) фланкирована 5'- и 3'-нетранслируемыми регионами (UTRs), имеет внутренний рибосомсвязывающий сайт инициации трансляции (IRES). Полипротеин расщепляется клеточными и вирусными протеазами на структурные (C, E1, E2) и неструктурные (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5B) белки.

Fig. 2. HCV genome and encoded proteins.

RNA (+) encodes 10 viral proteins. The open reading frame (ORF) is flanked by 5'- and 3'-untranslated regions (UTRs), has an internal ribosome entry site (IRES) for initiation of translation. Polyprotein is cleaved by cellular and viral proteases into structural (C, E1, E2) and non-structural (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5B) proteins.

NS2 ингибирует апоптоз в клетках, действуя на проапоптотический белок CIDE-B, и вызывает арест клеточного цикла в S-фазе, снижая экспрессию циклина A. Недавно было показано, что NS2 взаимодействует с малыми ингибиторными РНК и подавляет РНК-интерференцию [40].

Мультифункциональный белок NS3 обладает протеазной, нуклеозид-трифосфатазной (NTPase) и РНК-хеликазной активностью. NS3 играет важную роль в вирусной репликации и сборке вирионов [41]. Вместе с ко-фактором NS4A белок NS3 подавляет сигнальные реакции TLR3- и RIG1-рецепторов, расщепляя их адаптерные белки TRIF [42] и MAVS [43]. Комплекс NS3/4A инактивирует E3 убиквитинлигазу Riplet (активатора RIG-I хеликазы) [44]. Связываясь с убиквитиновым комплексом LUBAC (linear ubiquitin chain assembly complex), NS3 нарушает активацию адаптера NF- κ B NEMO (NF- κ B essential modulator) [45]. В результате снижается синтез ИФН типов 1 и 3, TNF- α и других воспалительных цитокинов и хемокинов (RANTES, IP-10, IL-8).

Белок NS4B подавляет индукцию ИФН, взаимодействуя с белком STING [46–48]. STING – трансмембранный белок эндоплазматического ретикулума (ER), имеющий цитоплазматический домен для связывания ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Связывание STING с киназой TBK1 или митохондриальным белком MAVS необходимо в сигнальном процессе индукции ИФН. При вирусной репликации контакт зависит от динамического состояния митохондриально-ассоциированной мембраны (MAM) [49]. Ингибирующее действие белка NS4B на экспрессию STING сильнее выражено у ВГС генотипа 2a. Белок NS4B также ингибирует TLR3-опосредованный dsРНК-сигнал, вызывая деградацию адапторного белка TRIF с участием каспазы-8 [50]. ВГС-инфекция и NS4B вызывают ER-стресс, сопровождающийся продукцией активных форм кислорода (ROS) и изменением Ca²⁺-обмена. ER-стресс с участием киназы PTK (protein-tyrosine kinase) приводит к активации фактора NF κ B и повышению клеточной выживаемости [51].

Белок NS5A представлен в клетках фосфопротеинами p56 и p58, соотношение между которыми важно для репликации вируса и регуляции иммунного ответа. NS5A белок обладает РНК-связывающей активностью. NS5A включается в мембрану ER, где взаимодействует с G/U-богатыми участками РНК ВГС и экранирует РНК от узнавания хеликазами RIG-I и MDA-5 [52]. В составе NS5A имеется регион ISDR (IFN sensitivity determining region), мутации в котором влияют на уровень репликации вирусной РНК и эффективность ИФН-терапии [53]. ISDR NS5A взаимодействует с TLR-адаптором MyD88 и ингибирует присоединение к адаптору киназы IRAK1. В результате подавляются активация транскрипционных факторов NF κ B и IRF3, продукция ИФН и цитокинов [54]. Предполагают, что NS5A нарушает ядерную транслокацию фактора транскрипции IRF7 и его взаимодействие с промотором гена ИФН- β [55]. Белок NS5A

локализован в цитоплазме, но имеет сигнал ядерной транслокации PPRKKRTVV и может влиять на перенос в ядро других белков. Взаимодействуя со STAT1, NS5A нарушает его фосфорилирование и ядерную транслокацию и подавляет JAK/STAT-сигналы действия ИФН типа 1 [56]. NS5A также взаимодействует с ядерным цитоплазматическим шапероном NAP1L1 (nucleosome assembly protein 1-like 1), регулятором иммунного ответа на уровне транскрипции [57]. Протеасомная деградация NAP1L1 нарушает его ядерную транслокацию и транскрипцию генов сигнальных рецепторов RIG-I и TLR3.

Мишенями действия белка NS5A также являются ИФН-стимулируемые противовирусные белки – ферменты PKR, 2'-5'-олигоденилатсинтетазы (OAS) и рибонуклеаза L (RNase L) [7, 58]. Мутации вирусной резистентности к противовирусным ферментам и АВП прямого действия (ингибиторы вирусной репликации) ассоциированы с белком NS5A. Взаимодействие с регионом ISDR NS5A тормозит деградацию вирусной РНК и увеличивает её трансляцию. ИФН-резистентные штаммы ВГС генотипов 1a и 1b имеют в геноме меньше сайтов узнавания RNase L, чем ИФН-чувствительные штаммы генотипов 2 и 3. Кроме того, экспрессия NS5A белка увеличивает продукцию воспалительного цитокина IL-8, который ослабляет антивирусное действие ИФН. У пациентов с хроническим гепатитом, чувствительных и не чувствительных к ИФН, повышен уровень сывороточного IL-8 [59]. В клеточной культуре IL-8-позитивные клетки ассоциированы с хронической ВГС-инфекцией. NS5A блокирует TNF-индуцированный апоптоз и активацию каспазы 3, разрушающую poly(ADP-ribose) [60]. Стабильная экспрессия NS5A в клеточной линии гепатомы Huh7 снижает чувствительность к TNF- α и нарушает индукцию каспаз-3, -8 и -9.

Core-белок формирует капсид вириона и как основной антиген широко используется в диагностике ВГС-инфекции. У трансгенной мыши сверхэкспрессия Core-белка приводит к злокачественной трансформации клеток и гепатоцеллюлярной карциноме. С участием TLR2-сигналов Core-белок ингибирует поляризацию макрофагов M1 и M2 [61]. Core-белок по-разному действует на фактор NF κ B и регулируемые им воспалительные процессы. Core снижает продукцию ИФН лимфоцитами крови, индуцированную TLR9 лигандом CpG, но усиливает синтез TNF- α , IL-10 и гибель плазмацитоидных Дк [62]. Белок Core интерферирует с ИФН-индуцируемыми Jak/STAT-сигналами [63]. Нарушения STAT-активности наблюдаются у трансгенной мыши с ВГС и в клетках печени инфицированных пациентов. Core-белок, связываясь со STAT1, подавляет образование комплекса ISGF3 и синтез противовирусных генов. Core-белок также снижает экспрессию фактора IRF7 и продукцию ИФН, но не затрагивает синтез факторов IRF1 и -561, участвующих в иммунной защите [64]. Core-белок стимулирует активность супрессора цитокиновых сигналов SOCS3, негативного регулятора киназы JAK [65]. У инфицированных ВГС пациентов, не отвеча-

ющих на лечение рекомбинантным ИФН, экспрессия SOCS3 повышена. Core-белок играет существенную роль в воспалении, являясь специфическим агонистом белка NLRP3 комплекса инфламмосомы [66]. В макрофагах печени Core вызывает продукцию и освобождение активного IL-1 β , нарушает кальциевый обмен и индуцирует оксидативный стресс [67]. Вирус-индуцированный ER-стресс повышает экспрессию фосфатазы PP2A (protein phosphatase 2A), ингибирующей активность STAT1. Подавление аргининметилтрансферазы PRMT1 способствует ассоциации STAT1 с белковым ингибитором PIAS1 (protein inhibitor of activated STAT1). Кроме того, Core-белок нарушает сигнальный путь инсулина, и этим объясняется инсулинорезистентность пациентов с хронической ВГС-инфекцией [68].

Е2 гликопротеин оболочки участвует в проникновении и взаимодействии вируса с клеточными рецепторами CD81, SR-B1 (scavenger рецептор) и VLDLR (рецептор липопротеина низкой плотности) [69]. Е2 имеет регион PePHD (PKR/eIF-2 α phosphorylation homology domain), который подавляет антивирусные эффекты PKR. Такая молекулярная мимикрия и наличие в PePHD мотива RGQQ указывают на вирусную резистентность к ИФН [70]. Е2 также ингибирует PKR-связанную киназу PERK, предотвращая её взаимодействие с eIF2 α .

Мембранный белок p7 (виropирин) действует как ионный канал при вирусной продукции и нарушает иммунный ответ [71]. Взаимодействие белка p7 с ИФН-стимулированным белком IFI16-16 снижает мембранный потенциал и ингибирует его функцию. В макрофагах виropирин активирует комплекс инфламмосомы NLRP3 и каспазы-1, участвующий в созревании и секреции провоспалительных цитокинов IL-1b и IL-18.

Заключение

Врождённый иммунитет имеет решающее значение для восприимчивости к вирусной инфекции и последующего её развития. Вирусная стратегия нарушения регуляции сигнальных реакций врождённого иммунитета приводит к хронизации инфекционного процесса и развитию состояния иммунной толерантности. ВГС вызывает иммунную дисрегуляцию для вирусной персистенции, используя эволюционные особенности структуры вирусных РНК и белков и механизмы их взаимодействия с клеточными факторами. Имунокомпетентные клетки печени (Дк и макрофаги) участвуют в регуляции вызванного ВГС врождённого иммунного ответа, но детальные механизмы их взаимодействия пока не совсем ясны. Внутриклеточные сенсоры вирусных структур RIG-I/MDA5, TLR3/7 и PKR, необходимые для распознавания РНК ВГС, имеют перекрёстные взаимосвязи и регулируются ИФН. В дальнейшем ещё предстоит выяснить, как это происходит при вирусной инфекции и можно ли устранить ингибирующее действие неструктурных и структурных белков ВГС, сочетая применение АВП прямого действия с агонистами сигнальных реакций врождённого иммунитета. Возможно, это позволит

не только подавить репликацию вируса, но и преодолеть состояние иммунной клеточной толерантности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsukiyama-Kohara K., Kohara M. Hepatitis C virus: viral quasi-species and genotypes. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 19(1): 23. <https://doi.org/10.3390/ijms19010023>
2. Borgia S.M., Hedskog C., Parhy B., Hyland R.H., Stamm L.M., Brainard D.M., et al. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: expanding classification of hepatitis C Virus into 8 genotypes. *J. Infect. Dis.* 2018; 218(11): 1722–9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy401>
3. ВОЗ. Гепатит С. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
4. Duncan J.D., Urbanowicz R.A., Tarr A.W., Ball J.K. Hepatitis C virus vaccine: challenges and prospects. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8(1): 90. <https://doi.org/10.3390/vaccines8010090>
5. Ferreira A.R., Ramos B., Nunes A., Ribeiro D. Hepatitis C virus: evading the intracellular innate immunity. *J. Clin. Med.* 2020; 9(3): 790. <https://doi.org/10.3390/jcm9030790>
6. Chigbu D.I., Loonawat R., Sehgal M., Patel D., Jain P. Hepatitis C virus infection: host-virus interaction and mechanisms of viral persistence. *Cells*. 2019; 8(4): 376. <https://doi.org/10.3390/cells8040376>
7. Wong M.T., Chen S.S.L. Emerging roles of interferon-stimulated genes in the innate immune response to hepatitis C virus infection. *Cell. Mol. Immunol.* 2016; 13(1): 11–35. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.127>
8. Xu Y., Zhong J. Innate immunity against hepatitis C virus. *Curr. Opin. Immunol.* 2016; 42: 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.06.009>
9. Chen S., Wu Z., Wang M., Cheng A. Innate immune evasion mediated by flaviviridae non-structural proteins. *Viruses*. 2017; 9(10): 291. <https://doi.org/10.3390/v9100291>
10. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) – A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol. Ther.* 2018; 183: 118–26. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.10.009>
11. Sung P.S., Shin E.C. Interferon response in hepatitis C virus-infected hepatocytes: issues to consider in the era of direct-acting antivirals. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(7): 2583. <https://doi.org/10.3390/ijms21072583>
12. Ning G., Li Y.T., Chen Y.M., Zhang Y., Zeng Y.F., Lin C.S. Dynamic changes of the frequency of classic and inflammatory monocytes subsets and natural killer cells in chronic hepatitis C patients treated by direct-acting antiviral agents. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 36:12403. <https://doi.org/10.1155/2017/36124030>
13. Черных Е.Р., Олейник Е.А., Леплина О.Ю., Старостина Н.М., Останин А.А. Дендритные клетки в патогенезе вирусного гепатита С. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9(2): 239–52. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-239-252>
14. Ramirez S., Bukh J. Current status and future development of infectious cell-culture models for the major genotypes of hepatitis C virus: Essential tools in testing of antivirals and emerging vaccine strategies. *Antiviral Res.* 2018; 158: 264–87. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.07.014>
15. Masalova O.V., Lesnova E.I., Solyev P.N., Zakirova N.F., Prassolov V.S., Kochetkov S.N., et al. Modulation of cell death pathways by hepatitis C virus proteins in Huh7.5 hepatoma cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 2346. <https://doi.org/10.3390/ijms18112346>
16. Brubaker S.W., Bonham K.S., Zanoni I., Kagan J.C. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective. *Annu. Rev. Immunol.* 2015; 33: 257–90. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112240>
17. Соколова Т.М. Иммунное узнавание вирусных нуклеиновых кислот приводит к индукции интерферонов (ИФН) и воспалительных цитокинов. В кн.: Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., ред. *Сборник научных трудов «Интерферон–2011»*. М.; 2012: 52–62.
18. Yang D.R., Zhu H.Z. Hepatitis C Virus and antiviral innate immunity: who wins at tug-of-war? *World. J. Gastroenterol.* 2015; 21(13): 3786–800. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3786>
19. Arnaud N., Dabo S., Maillard P., Budkowska A., Kallimpakou K.I., Mavromara P., et al. Hepatitis C virus controls interferon production through PKR activation. *PLoS One*. 2010; 5(5): e10575. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010575>

20. Brisse M., Ly H. Comparative structure and function analysis of the RIG-I-like receptors: RIG-I and MDA5. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01586>
21. Hei L., Zhong J. Laboratory of Genetics and Physiology 2 (LGP2) plays an essential role in hepatitis C virus infection-induced interferon responses. *Hepatology.* 2017; 65(5): 1478–91. <https://doi.org/10.1002/hep.29050>
22. Bender S., Reuter A., Eberle F., Einhorn E., Binder M., Bartschlag R. Activation of type I and III interferon response by mitochondrial and peroxisomal MAVS and inhibition by hepatitis C virus. *PLoS Pathog.* 2015; 11(11): e1005264. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005264>
23. Ran Y., Shu H.B., Wang Y.Y. MIRA/STING: a central and multifaceted mediator in innate immune response. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014; 25(6): 631–9. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.05.003>
24. Ding Q., Cao X., Lu J., Huang B., Liu Y.J., Kato N., et al. Hepatitis C virus NS4B blocks the interaction of STING and TBK1 to evade host innate immunity. *J. Hepatol.* 2013; 59(1): 52–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.019>
25. Ashfaq U.A., Iqbal M.S., Khaliq S. Role of toll-like receptors in hepatitis C virus pathogenesis and treatment. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2016; 26(4): 353–62. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2016017455>
26. Zhang Z., Ohto U., Shimizu T. Toward a structural understanding of nucleic acid-sensing Toll-like receptors in the innate immune system. *FEBS Letters.* 2017; 591: 3167–81. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12749>
27. Grünvogel O., Colasanti O., Lee J.Y., Klöss V., Belouzard S., Reustle A., et al. Secretion of hepatitis C virus replication intermediates reduces activation of toll-like receptor 3 in hepatocytes. *Gastroenterology.* 2018; 154 (8): 2237–51.e16. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.020>
28. Dreux M., Garaigorta U., Boyd B., Decembre E., Chung J., Whitten-Bauer C., et al. Short-range exosomal transfer of viral RNA from infected cells to plasmacytoid dendritic cells triggers innate immunity. *Cell. Host Microbe.* 2012; 12(4): 558–70. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.08.010>
29. Szabo A., Rajnavolgyi E. Collaboration of Toll-like and RIG-I-like receptors in human dendritic cells: tRIGgering antiviral innate immune responses. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 2013; 2(3): 195–207.
30. Bruening J., Weigel B., Gerold G.J. The role of type iii interferons in hepatitis C virus infection and therapy. *Immunol. Res.* 2017; 7232361. <https://doi.org/10.1155/2017/7232361>
31. Wang W., Xu L., Su J., Peppelenbosch M.P., Pan Q. Transcriptional regulation of antiviral interferon-stimulated genes. *Trends Microbiol.* 2017; 25(7): 573–84. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.01.001>
32. Li Y., Yamane D., Masaki T., Lemon S.M. The yin and yang of hepatitis C: synthesis and decay of HCV RNA. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015; 13(9): 544–58. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3506>
33. Amador-Cañizares Y., Bernier A., Wilson J.A., Sagan S.M. MiR-122 does not impact recognition of the HCV genome by innate sensors of RNA but rather protects the 5' end from the cellular pyrophosphatases, DOM3Z and DUSP11. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46(10): 5139–58. <https://doi.org/10.1093/nar/gky273>
34. Schnell G., Loo Y.M., Marcotrigiano J., Gale M. Uridine composition of the poly-U/UC tract of HCV RNA defines non-self recognition by RIGI. *PLoS Pathog.* 2012; 8(8): e1002839. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002839>
35. Dabo S., Meurs E.F. dsRNA-dependent protein kinase PKR and its role in stress, signaling and HCV infection. *Viruses.* 2012; 4(11): 2598–635. <https://doi.org/10.3390/v4112598>
36. Toroney R., Nallagatla S.R., Boyer J.A., Cameron C.E., Bevilacqua P.C. Regulation of PKR by HCV IRES RNA: Importance of domain II and NS5A. *J. Mol. Biol.* 2010; 400(3): 393–412. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.04.059>
37. Imran M., Waheed Y., Manzoor S., Bilal M., Ashraf W., Ali M., et al. Interaction of hepatitis C virus proteins with pattern recognition receptors. *Viol. J.* 2012; 9: 126. <https://doi.org/10.1186/1743-422x-9-126>
38. Chung H., Watanabe T., Kudo M., Chiba T. Hepatitis C virus core protein induces homotolerance and cross-tolerance to toll-like receptor ligands by activation of toll-like receptor 2. *J. Infect. Dis.* 2010; 202(6): 853–61. <https://doi.org/10.1086/655812>
39. Kaukinen P., Sillanpää M., Nousiainen L., Melen K., Julkunen I. Hepatitis C virus NS2 protease inhibits host cell antiviral response by inhibiting IKKepsilon and TBK1 functions. *J. Med. Virol.* 2013; 85(1): 71–82. <https://doi.org/10.1002/jmv.23442>
40. Zhou H., Qian Qi., Shu T., Xu J., Kong J., Mu J., et al. Hepatitis C virus NS2 protein suppresses RNA interference in cells. *Viol. Sin.* 2019; 35(4): 1–9. <https://doi.org/10.1007/s12250-019-00182-5>
41. Yan Y., He Y., Boson B., Wang X., Cosset F. L., Zhong J.A. Point mutation in the N-terminal amphipathic helix $\alpha(0)$ in NS3 promotes hepatitis virus assembly by altering core localization to the endoplasmic reticulum and facilitating virus budding. *J. Virol.* 2017; 91(6): e02399–16. <https://doi.org/10.1128/JVI.02399-16>
42. Ferreon J.C., Ferreon C.M., Li K., Lemon S.M. Molecular determinants of TRIF proteolysis mediated by the hepatitis C virus NS3/4A protease. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(21): 20483–92. <https://doi.org/10.1074/jbc.M500422200>
43. Ferreira A.R., Magalhães A.C., Camões F., Gouveia A., Vieira M., Kagan J.C., et al. Hepatitis C virus NS3–4A inhibits the peroxisomal MAVS-dependent antiviral signaling response. *J. Cell Mol. Med.* 2016; 20(4): 750–7. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12801>
44. Vazquez C., Tan C.Y., Horner S.M. Hepatitis C virus infection is inhibited by a non-canonical antiviral signaling pathway targeted by NS3-NS4A. *J. Virol.* 2019; 93(23) e00725-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00725-19>
45. Chen Y., He L., Peng Y., Shi X., Chen J., Zhong J., et al. The hepatitis C virus protein NS3 suppresses TNF-stimulated activation of NF- κ B by targeting LUBAC. *Sci. Signal.* 2015; 8(403): ra118. DOI: <https://doi.org/10.1126/scisignal.aab2159>
46. Nitta S., Sakamoto N., Nakagawa M., Kakinuma S., Mishima K., Kusano-Kitazume A., et al. Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type I interferon-dependent innate immunity. *Hepatology.* 2013; 57(1): 46–58. <https://doi.org/10.1002/hep.26017>
47. Ding Q., Cao X., Lu J., Huang B., Liu Y.J., Kato N., et al. Hepatitis C virus NS4B blocks the interaction of STING and TBK1 to evade host innate immunity. *J. Hepatol.* 2013; 59(1): 52–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.019>
48. Yi G., Wen Y., Shu C., Han Q., Konan K.V., Li P., et al. The hepatitis C virus NS4B Can suppress STING accumulation to evade innate immune responses. *J. Virol.* 2015; 90(1): 254–65. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01720-15>
49. Horner S.M., Liu H.M., Park H.S., Briley J., Gale M. Mitochondrial-associated endoplasmic reticulum membranes (MAM) form innate immune synapses and are targeted by hepatitis C virus. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2011; 108(35): 14590–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1110133108>
50. Liang Y., Cao X., Ding Q., Zhao Y., He Z., Zhong J. Hepatitis C virus NS4B induces the degradation of TRIF to inhibit TLR3-mediated interferon signaling pathway. *PLoS Pathog.* 2018; 14(5): e1007075. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007075>
51. Kong L., Li S., Huang M., Xiong Y., Zhang Q., Ye L., et al. The roles of endoplasmic reticulum overload response induced by HCV and NS4B protein in human hepatocyte viability and virus replication. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0123190. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123190>
52. Hiet M.S., Bauhofer O., Zayas M., Roth H., Tanaka Y., Schirmacher P., et al. Control of temporal activation of hepatitis C virus-induced interferon response by domain 2 of nonstructural protein 5A. *J. Hepatol.* 2015; 63(4): 829–37. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.015>
53. Sugiyama R., Murayama A., Nitta S., Yamada N., Tasaka-Fujita M., Masaki T., et al. Interferon sensitivity-determining region of hepatitis C virus influences virus production and interferon signaling. *Oncotarget.* 2018; 9(5): 5627–40. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23562>
54. Abe T., Kaname Y., Hamamoto I., Tsuda Y., Wen X., Taguwa S., et al. Hepatitis C virus nonstructural protein 5A modulates the Toll-like receptor-MyD88-dependent signaling pathway in macrophage cell lines. *J. Virol.* 2007; 81(17): 8953–66. <https://doi.org/10.1128/JVI.00649-07>
55. Chowdhury J.B., Kim H., Ray R., Ray R.B. Hepatitis C virus NS5A protein modulates IRF-7-mediated interferon- β signaling. *J. Interferon Cytokine Res.* 2014; 34(1): 16–21. <https://doi.org/10.1089/jir.2013.0038>
56. Kumthip K., Chusri P., Jilg N., Zhao L., Fusco D.N., Zhao H., et al. Hepatitis C virus NS5A disrupts STAT1 phosphorylation and sup-

- presses type I interferon signaling. *J. Virol.* 2012; 86(16): 8581–91. <https://doi.org/10.1128/JVI.00533-12>
57. Çevik R.E., Cesarec M., Da A., Filipe S., Licastro D., Mclauchlan J., et al. Hepatitis C virus NS5A targets nucleosome assembly protein NAP1L1 to control the innate cellular response. *J. Virol.* 2017; 91(18): e00880–17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00880-17>
 58. Nitta S., Asahina Y., Matsuda M., Yamada N., Sugiyama R., Masaki T., et al. Effects of resistance-associated NS5A mutations in hepatitis C virus on viral production and susceptibility to antiviral reagents. *Sci. Rep.* 2016; 6: 34652. <https://doi.org/10.1038/srep34652>
 59. Polyak S.J., Khabar K.S., Rezeiq M., Gretch D.R. Elevated levels of interleukin-8 in serum are associated with hepatitis C virus infection and resistance to interferon therapy. *J. Virol.* 2001; 75(13): 6209–11. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.13.6209-6211.2001>
 60. Miyasaka Y., Enomoto N., Kurosaki M., Sakamoto N., Kanazawa N., Kohashi T., et al. Hepatitis C virus nonstructural protein 5A inhibits tumor necrosis factor- α -mediated apoptosis in Huh7 cells. *J. Infect. Dis.* 2003; 188(10): 1537–44. <https://doi.org/10.1086/379253>
 61. Zhang Q., Wang Y., Zhai N., Song H., Li H., Yang Y., et al. HCV core protein inhibits polarization and activity of both M1 and M2 macrophages through the TLR2 signaling pathway. *Sci. Rep.* 2016; 6: 36160. <https://doi.org/10.1038/srep36160>
 62. Dolganiuc A., Chang S., Kodys K., Mandrekar P., Bakis G., Cormier M., et al. Hepatitis C virus (HCV) core protein-induced, monocyte-mediated mechanisms of reduced IFN- α and plasmacytoid dendritic cell loss in chronic HCV infection. *J. Immunol.* 2006; 177(10): 6758–68. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.10.6758>
 63. Luquin E., Larrea E., Civeira M.P., Prieto J., Aldabe R. HCV structural proteins interfere with interferon- α Jak/STAT signalling pathway. *Antiviral Res.* 2007; 76(2): 194–7. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.06.004>
 64. Stone A.E.L., Mitchell A., Brownell J., Miklin D.J., Golden-Mason L., Polyak S.J., et al. Hepatitis C virus core protein inhibits interferon production by a human plasmacytoid dendritic cell line and dysregulates interferon regulatory factor-7 and Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) 1 protein expression. *PLoS One.* 2014; 9(5): e95627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095627>
 65. Bode J.G., Ludwig S., Ehrhardt C., Albrecht U., Erhardt A., Schaper F., et al. IFN- α antagonistic activity of HCV core protein involves induction of suppressor of cytokine signaling-3. *FASEB J.* 2003; 17(3): 488–90. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0664fje>
 66. Negash A.A., Olson R.M., Griffin S., Gale M. Modulation of calcium signaling pathway by hepatitis C virus core protein stimulates NLRP3 inflammasome activation. *PLoS Pathog.* 2019; 15(2): e1007593. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007593>
 67. Ivanov A.V., Smirnova O.A., Petrushanko I.Yu., Ivanova O.N., Karpenko I.L., Alekseeva E., et al. HCV core protein uses multiple mechanisms to induce oxidative stress in human hepatoma Huh7 cells. *Viruses.* 2015; 7(6): 2745–70. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007593>
 68. Parvaiz F., Manzoor S., Tariq H., Javed F., Fatima K., Qadri I. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to insulin resistance. *Virol. J.* 2011; 8: 474. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-474>
 69. Cao L., Yu B., Kong D., Cong Q., Yu T., Chen Z., et al. Functional expression and characterization of the envelope glycoprotein E1E2 heterodimer of hepatitis C virus. *PLoS Pathog.* 2019; 15(5): e1007759. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007759>
 70. Bolcic F., Sede M., Moretti F., Westergaard G., Vazquez M., Laufer N., et al. Analysis of the PKR-eIF2 α phosphorylation homology domain (PePHD) of hepatitis C virus genotype 1 in HIV-coinfected patients by ultra-deep pyrosequencing and its relationship to responses to pegylated interferon-ribavirin treatment. *Arch. Virol.* 2012; 157(4): 703–11. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1230-1>
 71. Qi H., Chu V., Wu N.C., Chen Z., Truong S., Brar G., et al. Systematic identification of anti-interferon function on hepatitis C virus genome reveals p7 as an immune evasion protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114(8): 2018–23. <https://doi.org/10.1073/pnas.1614623114>
 2. Borgia S.M., Hedskog C., Parhy B., Hyland R.H., Stamm L.M., Brainard D.M., et al. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: expanding classification of hepatitis C Virus into 8 genotypes. *J. Infect. Dis.* 2018; 218(11): 1722–9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy401>
 3. WHO. Hepatitis C. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
 4. Duncan J.D., Urbanowicz R.A., Tarr A.W., Ball J.K. Hepatitis C virus vaccine: challenges and prospects. *Vaccines (Basel).* 2020; 8(1): 90. <https://doi.org/10.3390/vaccines8010090>
 5. Ferreira A.R., Ramos B., Nunes A., Ribeiro D. Hepatitis C virus: evading the intracellular innate immunity. *J. Clin. Med.* 2020; 9(3): 790. <https://doi.org/10.3390/jcm9030790>
 6. Chigbu D.I., Loonawat R., Sehgal M., Patel D., Jain P. Hepatitis C virus infection: host-virus interaction and mechanisms of viral persistence. *Cells.* 2019; 8(4): 376. <https://doi.org/10.3390/cells8040376>
 7. Wong M.T., Chen S.S.L. Emerging roles of interferon-stimulated genes in the innate immune response to hepatitis C virus infection. *Cell. Mol. Immunol.* 2016; 13(1): 11–35. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.127>
 8. Xu Y., Zhong J. Innate immunity against hepatitis C virus. *Curr. Opin. Immunol.* 2016; 42: 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.06.009>
 9. Chen S., Wu Z., Wang M., Cheng A. Innate immune evasion mediated by flaviviridae non-structural proteins. *Viruses.* 2017; 9(10): 291. <https://doi.org/10.3390/v9100291>
 10. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) – A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol. Ther.* 2018; 183: 118–26. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.10.009>
 11. Sung P.S., Shin E.C. Interferon response in hepatitis C virus-infected hepatocytes: issues to consider in the era of direct-acting antivirals. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(7): 2583. <https://doi.org/10.3390/ijms21072583>
 12. Ning G., Li Y.T., Chen Y.M., Zhang Y., Zeng Y.F., Lin C.S. Dynamic changes of the frequency of classic and inflammatory monocytes subsets and natural killer cells in chronic hepatitis C patients treated by direct-acting antiviral agents. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 36:12403. <https://doi.org/10.1155/2017/36124030>
 13. Chernykh E.R., Oleynik E.A., Leplina O.Yu., Starostina N.M., Ostanin A.A. Dendritic cells in the pathogenesis of viral hepatitis C. *Infektsiya i immunitet.* 2019; 9(2): 239–52. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-239-252> (in Russian)
 14. Ramirez S., Bukh J. Current status and future development of infectious cell-culture models for the major genotypes of hepatitis C virus: Essential tools in testing of antivirals and emerging vaccine strategies. *Antiviral Res.* 2018; 158: 264–87. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.07.014>
 15. Masalova O.V., Lesnova E.I., Solyev P.N., Zakirova N.F., Prassolov V.S., Kochetkov S.N., et al. Modulation of cell death pathways by hepatitis C virus proteins in Huh7.5 hepatoma cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 2346. <https://doi.org/10.3390/ijms18112346>
 16. Brubaker S.W., Bonham K.S., Zanon I., Kagan J.C. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective. *Annu. Rev. Immunol.* 2015; 33: 257–90. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112240>
 17. Sokolova T.M. Immune recognition of viral nucleic acids leads to the induction of interferons and inflammatory cytokines. In: Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N., eds. *Collection of Proceedings «Interferon-2011» [Sbornik nauchnykh trudov «Interferon-2011»]*. Moscow; 2012: 52–62. (in Russian)
 18. Yang D.R., Zhu H.Z. Hepatitis C Virus and antiviral innate immunity: who wins at tug-of-war? *World. J. Gastroenterol.* 2015; 21(13): 3786–800. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3786>
 19. Arnaud N., Dabo S., Maillard P., Budkowska A., Kalliampakou K.I., Mavromara P., et al. Hepatitis C virus controls interferon production through PKR activation. *PLoS One.* 2010; 5(5): e10575. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010575>
 20. Brisse M., Ly H. Comparative structure and function analysis of the RIG-I-like receptors: RIG-I and MDA5. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01586>
 21. Hei L., Zhong J. Laboratory of Genetics and Physiology 2 (LGP2) plays an essential role in hepatitis C virus infection-induced interferon responses. *Hepatology.* 2017; 65(5): 1478–91. <https://doi.org/10.1002/hep.29050>
 22. Bender S., Reuter A., Eberle F., Einhorn E., Binder M., Bartschlag R. Activation of type I and III interferon response by

REFERENCES

1. Tsukiyama-Kohara K., Kohara M. Hepatitis C virus: viral quasi-species and genotypes. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 19(1): 23. <https://doi.org/10.3390/ijms19010023>

- mitochondrial and peroxisomal MAVS and inhibition by hepatitis C virus. *PLoS Pathog.* 2015; 11(11): e1005264. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005264>
23. Ran Y., Shu H.B., Wang Y.Y. MITA/STING: a central and multifaceted mediator in innate immune response. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014; 25(6): 631–9. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.05.003>
 24. Ding Q., Cao X., Lu J., Huang B., Liu Y.J., Kato N., et al. Hepatitis C virus NS4B blocks the interaction of STING and TBK1 to evade host innate immunity. *J. Hepatol.* 2013; 59(1): 52–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.019>
 25. Ashfaq U.A., Iqbal M.S., Khaliq S. Role of toll-like receptors in hepatitis C virus pathogenesis and treatment. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2016; 26(4): 353–62. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2016017455>
 26. Zhang Z., Ohto U., Shimizu T. Toward a structural understanding of nucleic acid-sensing Toll-like receptors in the innate immune system. *FEBS Letters.* 2017; 591: 3167–81. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12749>
 27. Grünvogel O., Colasanti O., Lee J.Y., Klöss V., Belouzard S., Reustle A., et al. Secretion of hepatitis C virus replication intermediates reduces activation of toll-like receptor 3 in hepatocytes. *Gastroenterology.* 2018; 154 (8): 2237–51.e16. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.020>
 28. Dreux M., Garaigorta U., Boyd B., Decembre E., Chung J., Whitten-Bauer C., et al. Short-range exosomal transfer of viral RNA from infected cells to plasmacytoid dendritic cells triggers innate immunity. *Cell. Host Microbe.* 2012; 12(4): 558–70. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.08.010>
 29. Szabo A., Rajnavolgyi E. Collaboration of Toll-like and RIG-I-like receptors in human dendritic cells: tRIGgering antiviral innate immune responses. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 2013; 2(3): 195–207.
 30. Bruening J., Weigel B., Gerold G.J. The role of type iii interferons in hepatitis C virus infection and therapy. *Immunol. Res.* 2017; 7232361. <https://doi.org/10.1155/2017/7232361>
 31. Wang W., Xu L., Su J., Peppelenbosch M.P., Pan Q. Transcriptional regulation of antiviral interferon-stimulated genes. *Trends Microbiol.* 2017; 25(7): 573–84. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.01.001>
 32. Li Y., Yamane D., Masaki T., Lemon S.M. The yin and yang of hepatitis C: synthesis and decay of HCV RNA. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015; 13(9): 544–58. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3506>
 33. Amador-Cañizares Y., Bernier A., Wilson J.A., Sagan S.M. miR-122 does not impact recognition of the HCV genome by innate sensors of RNA but rather protects the 5' end from the cellular pyrophosphatases, DOM3Z and DUSP11. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46(10): 5139–58. <https://doi.org/10.1093/nar/gky273>
 34. Schnell G., Loo Y.M., Marcotrigiano J., Gale M. Uridine composition of the poly-U/UC tract of HCV RNA defines non-self recognition by RIGI. *PLoS Pathog.* 2012; 8(8): e1002839. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002839>
 35. Dabo S., Meurs E.F. dsRNA-dependent protein kinase PKR and its role in stress, signaling and HCV infection. *Viruses.* 2012; 4(11): 2598–635. <https://doi.org/10.3390/v4112598>
 36. Toroney R., Nallagatla S.R., Boyer J.A., Cameron C.E., Bevilacqua P.C. Regulation of PKR by HCV IRES RNA: Importance of domain II and NS5A. *J. Mol. Biol.* 2010; 400(3): 393–412. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.04.059>
 37. Imran M., Waheed Y., Manzoor S., Bilal M., Ashraf W., Ali M., et al. Interaction of hepatitis C virus proteins with pattern recognition receptors. *Virol. J.* 2012; 9: 126. <https://doi.org/10.1186/1743-422x-9-126>
 38. Chung H., Watanabe T., Kudo M., Chiba T. Hepatitis C virus core protein induces homotolerance and cross-tolerance to toll-like receptor ligands by activation of toll-like receptor 2. *J. Infect. Dis.* 2010; 202(6): 853–61. <https://doi.org/10.1086/655812>
 39. Kaukinen P., Sillanpää M., Nousiainen L., Melen K., Julkunen I. Hepatitis C virus NS2 protease inhibits host cell antiviral response by inhibiting IKKepsilon and TBK1 functions. *J. Med. Virol.* 2013; 85(1): 71–82. <https://doi.org/10.1002/jmv.23442>
 40. Zhou H., Qian Qi., Shu T., Xu J., Kong J., Mu J., et al. Hepatitis C virus NS2 protein suppresses RNA interference in cells. *Virol. Sin.* 2019; 35(4): 1–9. <https://doi.org/10.1007/s12250-019-00182-5>
 41. Yan Y., He Y., Boson B., Wang X., Cosset F. L., Zhong J.A. Point mutation in the N-terminal amphipathic helix $\alpha(0)$ in NS3 promotes hepatitis virus assembly by altering core localization to the endoplasmic reticulum and facilitating virus budding. *J. Virol.* 2017; 91(6): e02399–16. <https://doi.org/10.1128/JVI.02399-16>
 42. Ferreon J.C., Ferreon C.M., Li K., Lemon S.M. Molecular determinants of TRIF proteolysis mediated by the hepatitis C virus NS3/4A protease. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(21): 20483–92. <https://doi.org/10.1074/jbc.M500422200>
 43. Ferreira A.R., Magalhães A.C., Camões F., Gouveia A., Vieira M., Kagan J.C., et al. Hepatitis C virus NS3–4A inhibits the peroxisomal MAVS-dependent antiviral signaling response. *J. Cell Mol. Med.* 2016; 20(4): 750–7. <https://doi.org/10.1111/jemm.12801>
 44. Vazquez C., Tan C.Y., Horner S.M. Hepatitis C virus infection is inhibited by a non-canonical antiviral signaling pathway targeted by NS3-NS4A. *J. Virol.* 2019; 93(23) e00725-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00725-19>
 45. Chen Y., He L., Peng Y., Shi X., Chen J., Zhong J., et al. The hepatitis C virus protein NS3 suppresses TNF-stimulated activation of NF- κ B by targeting LUBAC. *Sci. Signal.* 2015; 8(403): ra118. DOI: <https://doi.org/10.1126/scisignal.aab2159>
 46. Nitta S., Sakamoto N., Nakagawa M., Kakinuma S., Mishima K., Kusano-Kitazume A., et al. Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type I interferon-dependent innate immunity. *Hepatology.* 2013; 57(1): 46–58. <https://doi.org/10.1002/hep.26017>
 47. Ding Q., Cao X., Lu J., Huang B., Liu Y.J., Kato N., et al. Hepatitis C virus NS4B blocks the interaction of STING and TBK1 to evade host innate immunity. *J. Hepatol.* 2013; 59(1): 52–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.019>
 48. Yi G., Wen Y., Shu C., Han Q., Konan K.V., Li P., et al. The hepatitis C virus NS4B Can suppress STING accumulation to evade innate immune responses. *J. Virol.* 2015; 90(1): 254–65. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01720-15>
 49. Horner S.M., Liu H.M., Park H.S., Briley J., Gale M. Mitochondrial-associated endoplasmic reticulum membranes (MAM) form innate immune synapses and are targeted by hepatitis C virus. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2011; 108(35): 14590–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1110133108>
 50. Liang Y., Cao X., Ding Q., Zhao Y., He Z., Zhong J. Hepatitis C virus NS4B induces the degradation of TRIF to inhibit TLR3-mediated interferon signaling pathway. *PLoS Pathog.* 2018; 14(5): e1007075. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007075>
 51. Kong L., Li S., Huang M., Xiong Y., Zhang Q., Ye L., et al. The roles of endoplasmic reticulum overload response induced by HCV and NS4B protein in human hepatocyte viability and virus replication. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0123190. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123190>
 52. Hiet M.S., Bauhofer O., Zayas M., Roth H., Tanaka Y., Schirmacher P., et al. Control of temporal activation of hepatitis C virus-induced interferon response by domain 2 of nonstructural protein 5A. *J. Hepatol.* 2015; 63(4): 829–37. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.015>
 53. Sugiyama R., Murayama A., Nitta S., Yamada N., Tasaka-Fujita M., Masaki T., et al. Interferon sensitivity–determining region of hepatitis C virus influences virus production and interferon signaling. *Oncotarget.* 2018; 9(5): 5627–40. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23562>
 54. Abe T., Kaname Y., Hamamoto I., Tsuda Y., Wen X., Tagawa S., et al. Hepatitis C virus nonstructural protein 5A modulates the Toll-like receptor-MyD88-dependent signaling pathway in macrophage cell lines. *J. Virol.* 2007; 81(17): 8953–66. <https://doi.org/10.1128/JVI.00649-07>
 55. Chowdhury J.B., Kim H., Ray R., Ray R.B. Hepatitis C virus NS5A protein modulates IRF-7-mediated interferon- β signaling. *J. Interferon Cytokine Res.* 2014; 34(1): 16–21. <https://doi.org/10.1089/jir.2013.0038>
 56. Kumthip K., Chusri P., Jilg N., Zhao L., Fusco D.N., Zhao H., et al. Hepatitis C virus NS5A disrupts STAT1 phosphorylation and suppresses type I interferon signaling. *J. Virol.* 2012; 86(16): 8581–91. <https://doi.org/10.1128/JVI.00533-12>
 57. Çevik R.E., Cesarec M., Da A., Filipe S., Licastro D., Mclauchlan J., et al. Hepatitis C virus NS5A targets nucleosome assembly protein NAP1L1 to control the innate cellular response. *J. Virol.* 2017; 91(18): e00880–17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00880-17>
 58. Nitta S., Asahina Y., Matsuda M., Yamada N., Sugiyama R., Masaki T., et al. Effects of resistance-associated NS5A mutations in hepatitis C virus on viral production and susceptibility to antiviral reagents. *Sci. Rep.* 2016; 6: 34652. <https://doi.org/10.1038/srep34652>

59. Polyak S.J., Khabar K.S., Rezeiq M., Gretch D.R. Elevated levels of interleukin-8 in serum are associated with hepatitis C virus infection and resistance to interferon therapy. *J. Virol.* 2001; 75(13): 6209–11. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.13.6209-6211.2001>
60. Miyasaka Y., Enomoto N., Kurosaki M., Sakamoto N., Kanazawa N., Kohashi T., et al. Hepatitis C virus nonstructural protein 5A inhibits tumor necrosis factor- α -mediated apoptosis in Huh7 cells. *J. Infect. Dis.* 2003; 188(10): 1537–44. <https://doi.org/10.1086/379253>
61. Zhang Q., Wang Y., Zhai N., Song H., Li H., Yang Y., et al. HCV core protein inhibits polarization and activity of both M1 and M2 macrophages through the TLR2 signaling pathway. *Sci. Rep.* 2016; 6: 36160. <https://doi.org/10.1038/srep36160>
62. Dolganiuc A., Chang S., Kodys K., Mandrekar P., Bakis G., Cormier M., et al. Hepatitis C virus (HCV) core protein-induced, monocyte-mediated mechanisms of reduced IFN- α and plasmacytoid dendritic cell loss in chronic HCV infection. *J. Immunol.* 2006; 177(10): 6758–68. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.10.6758>
63. Luquin E., Larrea E., Civeira M.P., Prieto J., Aldabe R. HCV structural proteins interfere with interferon- α Jak/STAT signalling pathway. *Antiviral Res.* 2007; 76(2): 194–7. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.06.004>
64. Stone A.E.L., Mitchell A., Brownell J., Miklin D.J., Golden-Mason L., Polyak S.J., et al. Hepatitis C virus core protein inhibits interferon production by a human plasmacytoid dendritic cell line and dysregulates interferon regulatory factor-7 and Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) 1 protein expression. *PLoS One.* 2014; 9(5): e95627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095627>
65. Bode J.G., Ludwig S., Ehrhardt C., Albrecht U., Erhardt A., Schaper F., et al. IFN- α antagonistic activity of HCV core protein involves induction of suppressor of cytokine signaling-3. *FASEB J.* 2003; 17(3): 488–90. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0664fje>
66. Negash A.A., Olson R.M., Griffin S., Gale M. Modulation of calcium signaling pathway by hepatitis C virus core protein stimulates NLRP3 inflammasome activation. *PLoS Pathog.* 2019; 15(2): e1007593. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007593>
67. Ivanov A.V., Smirnova O.A., Petrushanko I.Yu., Ivanova O.N., Karpenko I.L., Alekseeva E., et al. HCV core protein uses multiple mechanisms to induce oxidative stress in human hepatoma Huh7 cells. *Viruses.* 2015; 7(6): 2745–70. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007593>
68. Parvaiz F., Manzoor S., Tariq H., Javed F., Fatima K., Qadri I. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to insulin resistance. *Virol. J.* 2011; 8: 474. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-474>
69. Cao L., Yu B., Kong D., Cong Q., Yu T., Chen Z., et al. Functional expression and characterization of the envelope glycoprotein E1E2 heterodimer of hepatitis C virus. *PLoS Pathog.* 2019; 15(5): e1007759. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007759>
70. Bolcic F., Sede M., Moretti F., Westergaard G., Vazquez M., Laufer N., et al. Analysis of the PKR-eIF2 α phosphorylation homology domain (PePHD) of hepatitis C virus genotype 1 in HIV-coinfected patients by ultra-deep pyrosequencing and its relationship to responses to pegylated interferon-ribavirin treatment. *Arch. Virol.* 2012; 157(4):703–11. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1230-1>
71. Qi H., Chu V., Wu N.C., Chen Z., Truong S., Brar G., et al. Systematic identification of anti-interferon function on hepatitis C virus genome reveals p7 as an immune evasion protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114(8): 2018–23. <https://doi.org/10.1073/pnas.1614623114>